

**Univerzita Karlova v Praze**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



**Tereza Metelcová**

Minoritní formy spinální svalové atrofie

Minor forms of spinal muscular atrophy

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: Mgr. Roman Šolc

Praha, 2016

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 17. 8. 2016

..... Tereza Metelcová

**Poděkování:**

Ráda bych poděkovala svému školiteli Mgr. Romanu Šolcovi za jeho trpělivost a čas, který mi věnoval při psaní práce. Dále pak své rodině za podporu.

## **Abstrakt**

Spinální svalová atrofie (SMA, spinal muscular atrophy) je nervosvalové onemocnění. Toto onemocnění postihuje nervové buňky v míše a mozgovém kmeni a způsobuje tak svalovou slabost. U některých forem SMA může dojít k poškození periferních nervů. Nejvýraznějším rozdílem v patologii SMA vznikajících na úrovni míchy a na bázi postižení periferního nervstva je zhoršení senzorických schopností, snížení schopnosti čítí, v důsledku poškození senzorických nervů. Zatím je známo 29 forem SMA, které se liší geneticky, věkem nástupu onemocnění, závažností projevů a dobou dožití. Mutace minoritních forem SMA jsou velmi rozmanité. Mutované geny, které způsobují jednotlivé formy SMA se nacházejí na patnácti různých chromozomech, včetně chromozomu X. Klinická podstata SMA je u většiny forem podobná. Některé formy mají mimo svalovou slabost další charakteristický projev. Dosud není u všech forem SMA plně známa jejich genetická příčina.

## **Klíčová slova:**

Spinální svalová atrofie, svalová slabost, motoneurony, nervosvalové onemocnění

## **Abstract**

Spinal muscular atrophy (SMA) is neuromuscular disorder. This disorder affects motor neurons in anterior horns of spinal cord and brainstem, and cause muscle weakness. Some forms of SMA may be caused by damage to peripheral nerve. The most significant difference in the pathology of SMA emerging at the level of the spinal cord and peripheral nerves is deterioration of sensory ability. Decreased ability of sensation, due to damage to sensory nerves. Nowadays, it is known 29 forms of SMA, which differ genetically, age of onset of the disorder, severity of symptoms and life expectancy. Mutation of minor forms of SMA is very diverse. Mutated genes are located on 15 different chromosomes, including the X chromosome. Clinical symptoms of SMA are similar in most forms. Several forms have another symptom besides muscular weakness. Nowadays, it is not yet known genetic cause of all forms of SMA.

## **Keywords:**

Spinal muscular atrophy, muscular weakness, motor neurons, neuromuscular disorder

## Seznam použitých zkratk

AR	androgenní receptor	androgen receptor
ASAH1	kyselina ceramidová	acid ceramidase
ATP7A	ATPáza "přenašeč" mědi alfa	ATPase cooper transporting alpha
BICD2	protein "bicaudal" D homolog 2	protein bicaudal D homolog 2
BSCL2	seipin	seipin
CAG	cytosin-adenin-guanin	cytosine-adenine-guanine
CHCHD10	"coiled-coil" helix- „coiled-coil“helix obsahující doménu 10	coiled-coil-helix-coiled-coil- helix domain containing 10
CMT	Charcot-Marie-Toothova choroba	Charcot-Marie-Tooth disease
DNAJB2	DnaJ homolog "podrodina" B člen 2	DnaJ homolog subfamily B member 2
DSMA-X	distální spinální svalová atrofie X-vázaná	distal spinal muscular atrophy X-linked
DYNC1H1	cytoplazmatický dynein 1 těžký řetězec 1	dynein cytoplasmic 1 heavy chain 1
FBXO36	F-box protein 38	F-box protein 38
GARS	glycyl-tRNA syntetáza	glycyl-tRNA synthetase
HMN1	distální hereditární motor neuropatie typu 1	distal hereditary motor neuropathy type 1
HSPB8	protein teplotního šoku rodiny B člen 8	heat shock protein family B member 8

IGHMBP2	imunoglobulin $\mu$ -vázaný protein 2	immunoglobulin $\mu$ -binding protein 2
IP3Rs	inositol 1,4,5-trifosfátové receptory	inositol 1,4,5-trisphosphate receptors
JASSMA	juvenilní asymetrická segmentovaná spinální svalová atrofie	juvenile asymmetric segmental spinal muscular atrophy
MAM	endoplazmatické retikulum asociované s mitochondriemi	mitochondrial-associated endoplasmic reticulum
PLEKHG5	pleckstrin obsahující homologní doménu, rodina G člen 5	pleckstrin homology domain containing, family G member 5
REEP1	receptor “expansi zvyšující” protein 1	receptor expression-enhancing protein 1
SIGMAR1	sigma-1 receptor	sigma-1 receptor
SLC5A7	“solute” nosič rodiny 5 člen 7	solute carrier family 5 member 7
SMA	spinální svalová atrofie	spinal muscular atrophy
SMA1	spinální svalová atrofie typu 1	spinal muscular atrophy type 1
SMA2	spinální svalová atrofie typu 2	spinal muscular atrophy type 2
SMA3	spinální svalová atrofie typu 3	spinal muscular atrophy type 3
SMA4	spinální svalová atrofie typu 4	spinal muscular atrophy type 4
SMARD1	spinální svalová atrofie s respirační poruchou typu 1	spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1
SMN1	gen pro “přežití” motoneuronu 1	survival motor neuron protein 1
SMN2	gen pro “přežití” motoneuronu 2	survival motor neuron protein 2
TRPV4	přechodný “potencionální kationový	transient receptor potential

	kanál“ receptor “podrodina“ V člen 4	cation channel subfamily V member 4
UBE1	ubikvitinu podobný modifikátor aktivující enzymu 1	ubiquitin like modifier activating enzyme 1
VAPB	Membránový protein asociovaný s proteinem B/C asociovaný s vezikuly	vesicle-associated membrane protein-associated protein B/C
VRK1	serin/treonin protein kináza 1	serine/treonine protein kinase 1

# Obsah

1. Úvod .....	1
2. Charakteristika spinální svalové atrofie .....	2
3. Typy spinální svalové atrofie .....	4
3.1 Proximální SMA .....	4
3.2 Distální SMA.....	8
3.3 Varianty infantilní SMA.....	19
3.4 Vzácné.....	20
4. Variabilita SMA.....	24
5. Závěr.....	28
6. Literatura.....	29



# 1. Úvod

Spinální svalová atrofie (SMA-Spinal muscular atrophy) je soubor několika druhů svalové slabosti. Toto onemocnění je geneticky podmíněno. Jeho genetický původ se liší podle jednotlivých typů. Nejčastější příčinou tohoto genetického onemocnění je mutace v genech *SMN* na dlouhém raménku chromozomu 5 (5q13.2). (Schmutz *et al.* 2004) Tímto typem se v rámci této práce ovšem budu zabývat pouze okrajově.

Cílem mé práce je popsat jednotlivé typy spinální svalové atrofie a jejich základní charakteristiky v rámci genetického pozadí a fyziologických projevů daných mutací. A jejich následné porovnání (v čem se liší a naopak v čem je jejich podobnost). Každá z forem SMA má své charakteristické projevy a liší se i v mutovaných genech. Jednotlivé formy mají odlišný věk nástupu a odlišuje se také závažnost jejich příznaků.

Jednotlivé formy jsou rozděleny do 4 hlavních skupin. Do první skupiny tak zvaných proximálních SMA, které jsou nejčastější a zaujímají přibližně 80-90% všech SMA, patří infantilní a juvenilní SMA typu 1, SMA typu 2, SMA typu 3, adultní SMA typu 4 a X-vázaná Kennedyho nemoc. Do druhé skupiny, jež zaujímá 10-15%, patří všechny typy distální SMA. Třetí skupinu, která zaujímá méně než 2%, tvoří varianty infantilní SMA s dalším charakteristickým prvkem kromě svalové slabosti. Do této skupiny patří spinální svalová atrofie s pontocerebelární hypoplázií, spinální svalová atrofie s kongenitálními frakturami kostí a spinální svalová atrofie s progresivní myoklonickou epilepsií. Druhy SMA, které patří do poslední čtvrté skupiny, se vyskytují jen velmi zřídka. (Lisak *et al.*, 2009)

Dalším prvkem mé práce je ucelené schéma vzniku jednotlivých typů SMA a na něm založená charakteristika spinální svalové atrofie.

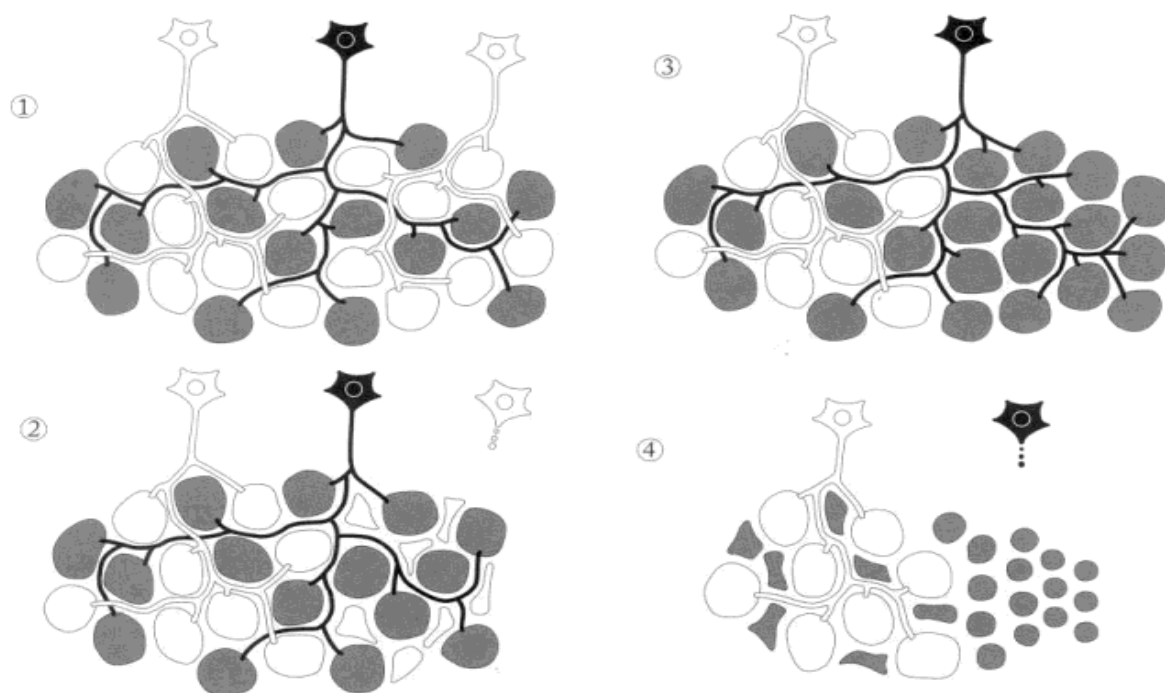
## 2. Charakteristika spinální svalové atrofie

Spinální svalová atrofie (SMA) je klinicky a geneticky heterogenní skupina onemocnění. Toto onemocnění je charakteristické degenerací předních rohů míchy a někdy také jader v mozku. Způsobuje svalovou slabost a atrofii. Kritéria pro rozřazení SMA jsou věk nástupu, závažnost daného typu, lokalizace slabosti a vedlejší projevy a rozdílný genetický základ. (Lisak *et al.*, 2009, str. 208)

Nejběžněji je SMA považována za autozomálně recesivní onemocnění způsobené mutací genu *SMN1* nebo *SMN2* na dlouhém raménku 5 chromozomu (5q13) (Schmutz *et al.* 2004), jedná se však jen o jednu z mnoha forem SMA.

Jedná se o nejčastější nervosvalové onemocnění v období dětství. Při porovnání nejběžnější SMA (5q13-typická) a ostatních SMA (atypické) můžeme vidět určité rozdíly. U více jak poloviny případů atypické SMA pacienti byli schopni lépe chodit než pacienti s typickou SMA, a to i pacienti, u nichž se SMA projevovala od narození. Letalita pacientů byla nižší, ale postižení CNS bylo častější. (Guillot *et al.* 2008)

Motoneurony ve spodní části mozkového kmenu nebo míchy inervují skrze dlouhé axony více svalových vláken. Pokud jednou dojde k poškození motoneuronu, nemůže dojít k jeho plné regeneraci. Klinickým důsledkem poškození motoneuronů je svalová slabost a atrofie či svalové křeče. (shrnutí: Van Den Berg-Vos *et al.* 2003)



Obr. 1: Schematické znázornění stádií chronických procesů denervace a reinnervace. První obrázek ukazuje 3 motoneuronové jednotky – dvě jednotky typu 1 (bílé) a jednu jednotku typu 2 (černá). Druhý obrázek znázorňuje částečnou denervaci, která vede k diseminované atrofii vláken. Na třetím obrázku je úspěšná reinnervace; mozaikový vzor je zčásti nahrazen histochemicky stejnou skupinou vláken typu 2. Na čtvrtém obrázku je zvětšená motorová jednotka denervována, což vede k jednotné histochemické skupině atrofických vláken. (Van Den Berg-Vos *et al.* 2003)

Histologie míchy pacienta SMA ukazuje, že ke ztrátě motoneuronu dochází prostřednictvím apoptózy nebo naprogramované buněčné smrti. (Iannaccone *et al.* 2004)

V současné době neexistuje žádná účinná léčba SMA. Dá se však snižovat určitou medikací dopad SMA na pacienta. Hlavně se léčí vedlejší komplikace, které zahrnují problémy s dýcháním, špatnou výživu, ortopedické deformity, nehybnost a různé psychosociální problémy. (Iannaccone *et al.* 2004)

Je důležité rozlišovat mezi různými formami SMA, protože tak lékař získá dostatečné informace o průběhu onemocnění a může včas nasadit správnou léčbu a zabránit dalším komplikacím.

### 3. Typy spinální svalové atrofie

Rozdělení jednotlivých forem spinální svalové atrofie (SMA) slouží k lepší přehlednosti. První skupinou jsou proximální SMA, u kterých se svalová slabost projevuje vedle distálních i v proximální části končetin. Do této skupiny patří formy SMA s mutací v genu *SMN1*, který se nachází na chromozomu 5 a X-vázaná SMA Kennedyho nemoc. Druhá skupina je nazvaná distální SMA a zahrnuje všechny formy SMA, které postihují distální svaly končetin. Třetí skupina je vyčleněna zvlášť, protože všechny zde vyjmenované formy SMA mají další charakteristický projev vedle svalové slabosti a atrofie. Všechny tyto formy SMA se navíc projevují v raném dětství. Do poslední skupiny jsou pak zařazeny velmi vzácné formy SMA. (Lisak *et al.*, 2009)

#### 3.1 Proximální SMA

- **SMA1**

Tato a další tři níže uvedené formy spinální svalové atrofie jsou nejčastěji se vyskytující formou tohoto onemocnění. Nachází se na dlouhém raménku chromozomu 5 (5q13.2) a je to autozomálně recesivní onemocnění. Dané typy 1-4 se liší věkem prvního projevení příznaků a jejich závažností. (Schmutz *et al.* 2004)

Spinální svalová atrofie typ 1 (SMA1) je nejzávažnější, začíná ovlivňovat děti před 6 měsícem života a způsobuje neschopnost si sednout bez podpory. Prognóza SMA typu 1 je velmi špatná a většina pacientů se nedožije více než 2 roků. Tito pacienti mají těžkou dysfagii v důsledku svalové slabosti a často umírají na pneumonii. (Birnkranz 2002)

Dochází k mutaci genu *SMN1* neboli gen "pro přežití" motoneuronu 1. (*URL1*)

- **SMA2**

Spinální svalová atrofie typu 2 (SMA2) se obvykle projevuje mezi 6 a 18 měsícem. Děti se obvykle dovedou posadit bez podpory, ale jen zřídka jsou schopny chodit na delší vzdálenost.

Respirační komplikace jsou častou příčinou úmrtí, ale někteří pacienti přežívají až do dospělosti. (Birnkrant 2002)

U tohoto typu SMA dochází také k mutaci genu SMN1 neboli gen “pro přežití” motoneuronu 1. (URL2)

- **SMA3**

K nástupu spinální svalové atrofie typu 3 (SMA3) dochází po 18 měsících věku a často se vyskytuje u dětí školního věku, nebo u mladistvých. Tito pacienti mají mírnější formu nemoci, většina z nich dokáže chodit a často se dožijí dospělosti. (Birnkrant 2002)

U SMA3 dochází k mutaci na genu “pro přežití” motoneuronu 2 (SMN2) a genu “pro přežití” motoneuronu 1 (SMN1). (URL3)

- **SMA4**

Mutace tohoto typu spinální svalové atrofie se také nachází na genu “pro přežití” motoneuronu 1 (SMN1). (URL4)

Jedná se o velmi mírnou formu SMA, která se projevuje v dospělosti (většinou po třicátém roku života). U osoby s touto SMA se objevuje symetrická slabost končetin (v proximální části). (Mazzei *et al.* 2004)

- **Kennedyho nemoc**

Jedná se o X-vázané recesivní onemocnění (Xq12). K mutaci dochází na genu pro androgenový receptor (AR). (URL7)

Kennedyho nemoc neboli spinální a bulbární svalová atrofie je jednou z forem X vázaného progresivního neurosvalového onemocnění, které vzniká hlavně u mužů. Hiroshi Kawahara ji poprvé popsal v devatenáctém století a poté o století později ji znova popsal William Kennedy. Je způsobeno expanzí trinukleotidové repetice (cytosin-adenin-guanin, CAG) v prvním exonu androgeního receptorového genu. Tento gen kóduje polygutaminový (polyQ) trakt. (shrnuto:

Parodi *et al.* 2011) Věk, ve kterém se toto onemocnění projeví, může záležet také na délce repetice CAG. Čím delší repetice, tím se nemoc projeví v dřívějších letech. (Lund *et al.* 2001)

Řadí se tedy mezi polyglutaminové onemocnění jako je například Huntingtonova choroba.

Androgení receptor patří do steroidních hormonů, je syntetizován v cytoplazmě kde je fosforylován a váže se se skupinou proteinů teplotního šoku (heat shock proteinů). Dochází k integraci s cytoskeletální matrix a je aktivně transportován do jádra, kde se naváže na testosteron a na DNA. Poté funguje, jako ligand-dependentní transkripční faktor, reguluje expresi různých cílových genů. Expanze CAG repetice nezpůsobuje ztrátu funkce proteinu, nýbrž se stane toxickým pro motoneurony. (Fischbeck 1997)

Prevalence Kennedyho nemoci neboli spinální s bulbární svalové atrofie je menší než 1/50 000 mužů. (Andrew *et al.* 1997)

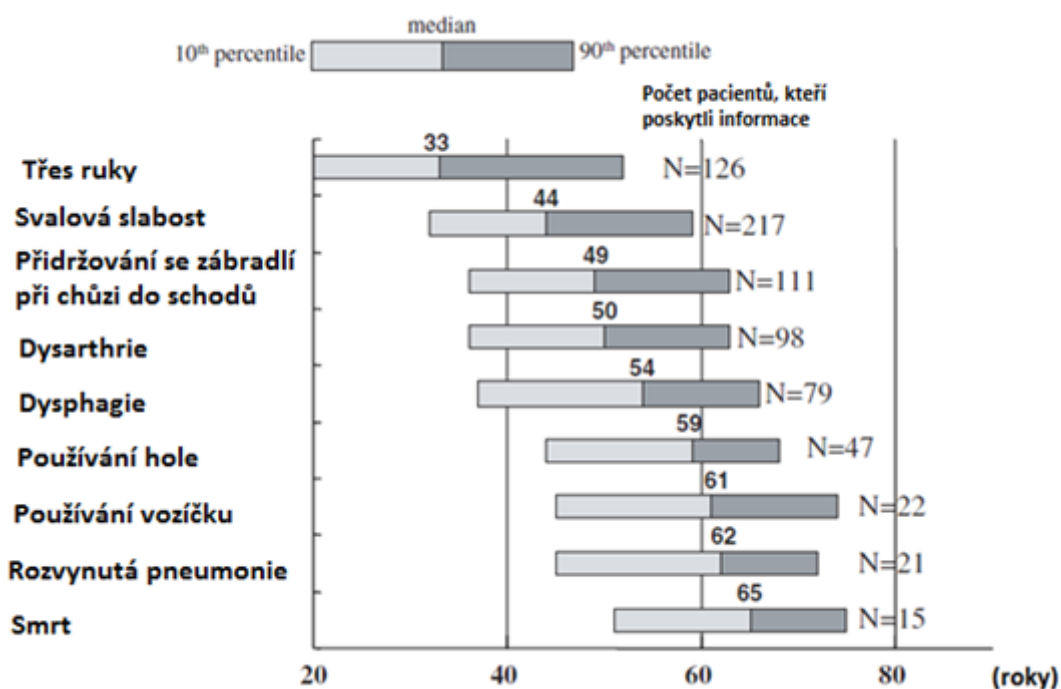
Působení mutace v genu *AR* je ovlivněno androgenem, proto se Kennedyho nemoc projevuje spíše u mužů. U žen je většinou bez příznaků nebo jen s velmi mírnými symptomy, to především záleží na tom, zda je žena heterozygot nebo homozygot v daném genu. Pro přiblížení je uvedený názorný příklad žen postižených Kennedyho nemocí.

Schmidt *et al.* (2002) uvádějí případy dvou homozygotních žen trpících Kennedyho nemocí. Jako příklad zde uvedu jednu z nich. U 42leté ženy se objevovaly občasné křeče ve všech končetinách. Žila v celkem izolované komunitě, v této oblasti byli známi muži trpící Kennedyho nemocí. Žena trpěla mírnými křečemi v rukou, ale svalová hmota, síla a reflexy byly v normálu. Molekulární analýza ukázala zvýšený počet opakování tripletu CAG, které odpovídalo Kennedyho nemoci. Daná pacientka měla čtyři děti, dvě dcery (22 a 23 let) a dva syny (9 a 11 let), ale žádné z nich nemělo svalové křeče nebo svalovou slabost. Otec pacientky trpěl svalovou slabostí ve svých čtyřiceti letech a v sedmdesáti potřeboval invalidní vozík. Její matka také trpěla svalovými křečemi.

Tato forma SMA se vyznačuje proximální svalovou slabostí, atrofií a fascikulací. Postižení muži často vykazují známky androgenní necitlivosti, snížené plodnosti a atrofie varlat. (Fischbeck 2001) Většina pacientů má výraznější slabost na dominantní straně těla. Kennedyho nemoc je onemocnění vysoce variabilní ve svých projevech u jednotlivých osob. Zatímco u některých pacientů se může projevit slabost horní končetin, jiní mohou trpět problémy s řečí a

polykáním mnoho let předtím, nežli jsou známky svalové slabosti zřejmé. Pacienti s Kennedyho nemocí nejčastěji podlehnou aspirační pneumonii. (Merry 2005)

Pieper *et al.* (2013) zkoumali, jak se liší velikost hypofýzy u zdravých lidí a pacientů s Kennedyho nemocí. Ukázalo se, že pacienti s Kennedyho nemocí mají významně větší objem hypofýzy v porovnání se zdravými, přibližně stejně starými lidmi, vzhledem k tomu, že nebyl žádný rozdíl v celkovém objemu mozku. Sperfeld *et al.* (2005) zjistili u pacientů s Kennedyho nemocí výrazně nižší průměry míchy v krční a hrudní úrovni.



Obr. 2: Věkové rozdělení ADL (activities of daily living-činnosti každodenního života) milníků 223 pacientů s Kennedyho nemocí. Obrázek ukazuje věkové rozložení projevu daného symptomu. (podle Atsuta *et al.* 2006, upraveno)

## 3.2 Distální SMA

- **Distální spinální svalová atrofie X-vázaná**

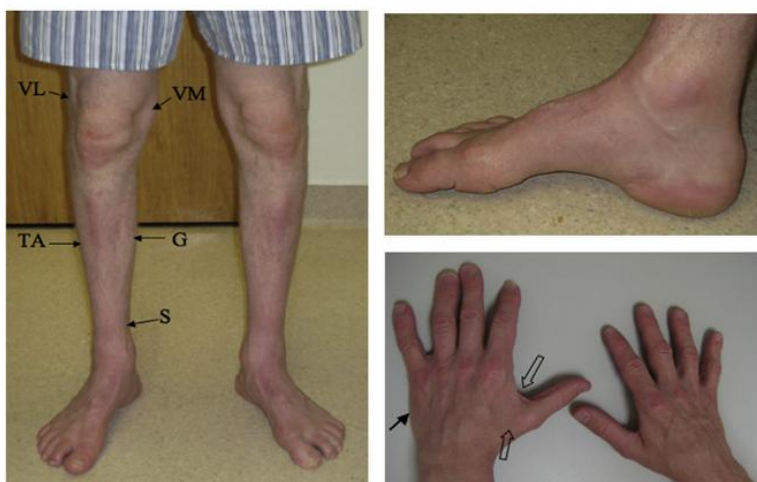
I tato forma je X-vázaná recesivní a k mutaci dochází na genu pro *ATP7A* neboli Menkesův protein. (URL8) Tento typ X-vázané SMA je způsoben mutací genu v Xq21.1. (Takata 2004)

Menkesův protein je protein, který slouží k transportu mědi. K přepravě mědi přes buněčnou membránu využívá *ATP7A* energii z hydrolýzy ATP. Tento protein je zodpovědný za správné rozdělení mědi v organismu, a když dojde k mutaci v genu pro *ATP7A* vznikne nedostatek mědi způsobující distální spinální svalovou atrofii X-vázanou (DSMA-X) neboli Menkesovu nemoc. Tento protein také dodává měď na některé enzymy, které jsou velmi důležité pro struktury a funkci například kostí, pojivové tkáně, nervové soustavy. (shrnuto: Lutsenko *et al.* 2008)

Vědcům se podařilo identifikovat některé mutace, které způsobují DSMA-X. Část těchto mutací způsobí zkrácení proteinu *ATP7A*, který je poté neschopný transportovat měď. (Kodama *et al.* 1999)

Klinické projevy začínají v první dekádě života a progres je pomalá a velmi variabilní. Jako prvotní projev tohoto onemocnění se u pacienta projevuje deformace nohy a diagnóza v tomto období může být velmi obtížná. Později se objevuje slabost v horních končetinách. (Takata 2004)





Obr. 3: Klinický nález X-vázané distální svalové atrofie. Na fotce je důkaz o úbytku svalů na končetinách u 43letého muže. Obě nohy projevily známky úbytku hmotnosti *vastus lateralis* (VL), *vastus medialis* (VM), *tibialis anterior* (TA), *gastrocnemius* (G), *soleus* (S) *musculus*. Deformity *pes cavus* se objevily na nohou. První *dorsal interosseus* a *hypothenar* skupiny svalů ruky vykazovaly známky mírného oslabení. (Kennerson *et al.* 2010)

- **Distální spinální svalová atrofie typu 1 (spinální svalová atrofie s respirační poruchou typu 1 (SMARD1))**

Dochází k mutaci genu kódující imunoglobulin  $\mu$ -vázaný protein 2 (*IGHMBP2*), který se nachází na 11 chromozomu (11q13.3). (Pitt *et al.* 2003)

Je známo několik mutací v genu *IGHMBP2*, které způsobují SMARD1. Protein ztrácí po mutaci funkci helikázy a brání replikaci DNA (Než dojde k rozdělení buňky, musí se chromozomy duplikovat, takže každá nová buňka dostane kompletní sadu chromozomů.). Tyto změny nejvíce ovlivňují alfa motoneurony, uložené v míše a mozковém kmeni (dochází k jejich poškození), které ovládají svaly. (De Planell-Saguer *et al.* 2009)

Spinální svalová atrofie s dýchacími problémy typ 1 (SMARD1) je vzácné autozomálně recesivní nervosvalové onemocnění neznámé prevalence. (Giannini *et al.* 2006) Asi nejvýraznějším projevem této nemoci v období raného dětství jsou respirační problémy. Co se týče nervosvalových projevů tohoto onemocnění, nejdříve se projevuje slabost v nohách a později přechází do horních končetin a vede k ochrnutí svalů končetin a trupu. (Grohmann *et al.* 2003)

Tab. 1: Mutace a klinické projevy dětských pacientů trpících SMARD1, způsobenou mutací v genu *IGHMBP2*. (podle Maystadt *et al.* 2004, upraveno)

	Věk prvního projevu sval. slabosti	Věk při projevu dýchacích problémů	Věk smrti	Další symptomy	Lokalizace mutace
Pacient P5	2 měsíce	3 měsíce	3 měsíce	fetální hypotrofie, defekt septa komor	Exon 5 Exon 13
Pacient P6	< 1 měsíc	2 měsíce	5.5 měsíce		Exon 5 + Exon 13
Pacient P11	< 1 měsíc	6	13 měsíců		Exon 12 + Exon 13
Pacient P27	2 měsíce	2.5 měsíce	6 měsíců		Exon 10
Pacient P28	1 měsíc	1 měsíc	Dožití 2 let (celkově závislé na mechanické ventilaci)		Exon 6 + Exon 12

Diers *et al.* 2005 zjistili, že dochází k rozkladu axonů a myelinové pochvy. Různá stadia Wallerovy degenerace byla pozorována bez ohledu na věk pacienta v době biopsie.

V rámci intronů genu *IGHMBP2* byly identifikovány nukleotidové repetice. Mezi nejvíce vážné abnormality patří markantní snížení vedení rychlosti vzruchu v motoneuronech, projevující se převážně v nohách. Další abnormalitou je velmi výrazné snížení nebo ztráta akčního potenciálu ve svalu. Studie senzorických vláken ukázala sice stejné abnormality týkající se snížení rychlosti a akčního potenciálu, ale ne tak výrazné. Fascikulární oblasti byly u lidí postižených tímto onemocněním, obecně menší než u kontrolních osob, a to může pravděpodobně vysvětlit menší velikost vláken u postižených osob. (Pitt *et al.* 2003)

Projevuje se v raném dětství (od narození) a retrospektivně se dají pozorovat určité znaky i v prenatálním období. Svými příznaky se podobá jinému typu spinální svalové atrofie a to spinální svalové atrofii typu 1 (SMA1). (Pitt *et al.* 2003)

Pro upřesnění průběhu této formy SMA a jeho odlišnosti od podobného typu SMA1 uvedu názorný příklad pacientů trpících SMARD1 z publikace (viz níže).

Rudnik-Schöneborn *et al.* 2004 popsali SMARD1 u 6 nepříbuzných pacientů. Ve čtyřech případech se jednalo o dívky a zbylí dva byli chlapci. Jako první příklad uvádí děvče, které se narodilo ve 40. týdnu těhotenství s malou porodní váhou a délkou (2130 g, 48 cm) v porovnání s jinými narozenými dětmi v daném období těhotenství. Rodiče nebyli nijak příbuzně spjati a v rodinné anamnéze se nic neobvyklého nevyskytovalo. V prvních týdnech po narození nebyla schopna zvednout krk, ale svalová slabost nebyla nápadná. Přibližně kolem 2. a 3. měsíce života dostalo děvče první zápal plic, o půl roku později se pneumonie objevila znovu. Dívce byla diagnostikována atelektáza plic a obrna bránice a byla zahájena mechanická ventilace. Byla schopná zvednout nohy a ruce a převalit se, ale už nedokázala zvednout hlavu nebo se posadit. V tomto stádiu se svalová slabost ustálila a do 4,5 roku života mělo děvče jen pár respiračních problémů. Průběh onemocnění byl u dalších dětí podobný, ale lišil se věk dožití (nejstarší byla dívka, která zemřela v 11 letech, ostatní se dožili přibližně pěti, šesti let). V jednotlivých případech došlo k mutaci ve stejném genu *IGHMBP2*, ale v různých oblastech.

Z toho vyplývá, že největším problémem u tohoto typu onemocnění jsou respirační problémy, které se u pacientů vyskytují už od raného věku. Dalším ukazatelem je projev prvních příznaků už brzy po porodu a smrt ještě v období dětství.

Tab. 2: Tabulka ukazuje jednotlivé znaky SMARD1 a SMA1 a jejich vzájemnou odlišnost (podle Rudnik-Schöneborn *et al.* 2004, upraveno)

Znaky	SMARD1	SMA1
věk nástupu	Prenatální	Prenatální
první symptomy	slabý pláč, deformace nohy, neprospívání, respirační problémy, ochrnutí bránice	celková slabost a hypotonie
motorické funkce	neschopnost si sednout, zvednout ruce a nohy, spustit ruce	neschopnost si sednout, hýbaní rukou a chodidel
rozložení slabosti	distální nebo celková	proximální nebo celková
Dýchání	Hrudní	Břišní
Průběh	přežívají jen s napojením na mechanickou ventilaci, stabilní roční období s minimální motorikou, autonomní nervové zapojení	progresivní, smrt většinu do dvou let života a respirační problémy (pozdní komplikace)
CK aktivita	normální nebo lehce vyšší	normální nebo lehce vyšší
elektrofyzilogie	EMG neurogenní, nervové vedení často připomínající periferní neuropatii	EMG neurogenní, nervové vedení většinou normálně, ale může snížena v těžkých případech
svalová biopsie	skupinová atrofie, vláknová hypertrofie typu I, málo známek reinervace, změny jsou výraznější v distálních oblastech	skupinová atrofie, vláknová hypertrofie typu I, známky reinervace v mírnějších formách, změny jsou výraznější v proximálních oblastech
diagnostika	hrudní rentgen (obrna bránice), distální atrofie a kontraktury	proximální atrofie, "zvoncový" tvar hrudníku, brániční dýchání
Genetika	autozomálně recesivní, mutace v genu <i>IGHMBP2</i>	autozomálně recesivní, mutace v genu <i>SNM1</i>

Jako první příznak se objevují respirační problémy a až poté se objevuje svalová slabost v distálních svaích, která se posléze rozšíří po celém těle. Spolu s infekcí horních cest dýchacích se u pacientů objevuje pocit zahlenění krku nebo zahlenění v oblasti hrudníku. Kvůli tomu dochází k častému nutkání kašlat, které však nemá uspokojivý výsledek, a tak se u pacienta objevuje dušnost a respirační tíseň. Výsledkem slabosti dýchacích svalů je mělké dýchání a neefektivní kašel. Díky tomu jsou pacienti náchylní k atelektázám, zápalu plic a zahlenění. Závažnost respiračních poruch u pacientů se SMARD1 může být hodnocena pomocí informací

z anamnézy daného pacienta, respiračním fyzikálním vyšetřením, testováním plicních funkcí a měřením výměny plynů. Poté se zhodnotí všechna rizika a pacientovi se vybere nejlepší forma terapie. Často se jako léčba dýchacích problémů u pacientů se SMARD1 používá mechanická ventilace. (Birnkranz 2002)

- **Distální spinální svalová atrofie typu 2**

U tohoto onemocnění dochází k mutaci na chromozomu 9, oblast 9p21.1–p12. K mutaci dochází na genu pro sigma-1 receptor (*SIGMAR1*). Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění. (URL9)

Sigma-1 receptor se nachází v endoplazmatickém retikulu. Pro přežití buňky je důležité, aby komunikace mezi endoplazmatickým retikulem a mitochondriemi probíhala správně. Vápenaté ionty jsou transportovány do mitochondrií přes inositol 1,4,5-trifosfátové receptory (IP3Rs). Délka tohoto spojení je krátká. Pokud je vše v pořádku vytváří sigma-1 receptor komplex s jinými chaperony v MAM (endoplazmatické retikulum asociované s mitochondriemi). Pokud však dojde k mutaci *SIGMAR1* "cesta" pro vápenaté ionty je delší. Sigma-1 receptor je důležitý pro správný mitochondriální axonální transport v motoneuronech. (Hayashi *et al.* 2007)

K nástupu klinických příznaků dochází v první dekádě života, přibližně mezi 6. a 10. rokem. U všech pacientů se na počátku projevuje symetrická distální atrofie a slabost dolních končetin, zahrnující spíše dorsální flexory než plantární flexory a evertory více než invertory. U všech pacientů se také vyskytuje deformace nohy *pes cavus*. K projevu slabosti horních končetin dochází během dalších dvou let. Extensory zápěstí a prstů ruky jsou postiženy více než flexory. V raném stádiu tohoto onemocnění dochází k záškubům v koleni a Babinskiho reflex je pozitivní, nicméně chybí záškuby kotníku. S postupem času dochází k progresi distální slabosti ve všech končetinách a ztrátě Babinskiho reflexu. U distální spinální svalové atrofie typu 2 nebyly pozorovány žádné abnormality mozku. Rutinní hematologické a biochemické analýzy pacientů byly v normálních mezích. (Christodoulou *et al.* 2000)

- **Distální spinální svalová atrofie typu 3**

Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění. U tohoto onemocnění ještě není znám gen, který je mutovaný, ale se nachází na 11 chromozomu (11q13). (URL10)

- **Distální spinální svalová atrofie typu 4**

Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění. Toto onemocnění je vázané na první chromozom (1p36.31). K mutaci dochází v genu pro Pleckstrin obsahující homologní doménu, rodiny G člen 5 (*PLEKHG5*). (URL11)

Gen *PLEKHG5* kóduje protein, který má za úkol aktivaci nukleárního faktoru kappaB. Mutace v tomto genu způsobuje nestabilitu proteinu a poškodí tak jeho schopnost k aktivaci nukleárního faktoru kappaB. Tato dráha se podílí na diferenciaci neuronu. Mutace vede k degeneraci motoneuronů. (Maystadt *et al.* 2007)

Postižení jedinci projevovali všeobecnou svalovou slabost a atrofii s denervací a normální citlivostí. (Maystadt *et al.* 2007)

- **Distální spinální svalová atrofie typu 5**

I u této nemoci se jedná o autozomálně recesivní formu. K mutaci dochází v genu pro DnaJ homolog "podrodina" B člen 2 (*DNAJB2*) na chromozomu 2 (2q35). (URL12)

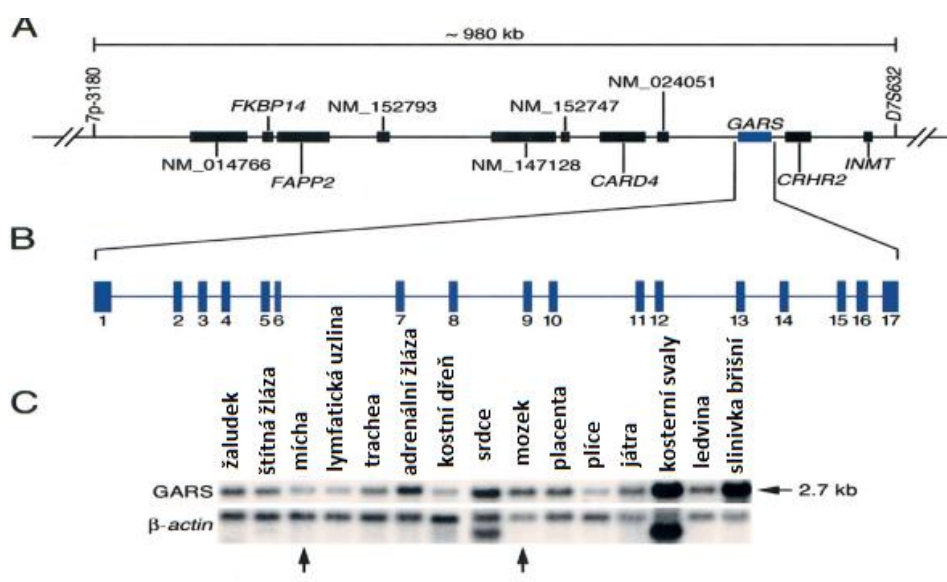
Pacienti s tímto onemocněním mají ze začátku problém s chůzí, hlavně způsobem chůze „prsty nebo pata“. Dále dochází k pomalé progresivní slabosti, hypotonii a atrofii dolních končetin. Kolení a kotníkové záškluby chybí. U pacientů se můžou objevit otoky kolen a kotníků. Horní končetiny nejsou nijak zvlášť postiženy. V průběhu tohoto onemocnění se slabost zhoršuje a pacient chodí s pomocí chodítka a může skončit na vozíku. (Blumen *et al.* 2012)

- **Distální spinální svalová atrofie typu 5A**

Dědičnost této atrofie je autozomálně dominantní. Toto onemocnění mohou způsobovat dvě mutace na různých chromozomech. A to mutace genu pro glycyl-tRNA syntetáza (*GARS*) na

chromozomu 7 (7p14.3) a mutace genu pro seipin (*BSCL2*) na chromozomu 11 (11q12.3). (URL13)

Gen *GARS* iniciuje tvorbu enzymu glycyl-tRNA syntetáza. Tento enzym má důležitou roli při syntéze proteinů. Při syntéze bílkovin jsou aminokyseliny skládány v určitém pořadí a vytváří tak řetězec aminokyselin. Glycyl-tRNA syntetáza má svůj úkol při přidávání glycinu na správné místo v proteinu. Mutace v genu *GARS*, které způsobují distální spinální svalovou atrofií typu 5A, pravděpodobně snižují aktivitu enzymu a tak ovlivňují přenos nervových impulsů. Nervové buňky tedy pomalu ztrácejí schopnost komunikovat se svaly končetin. (Antonellis *et al.* 2003)



Obr. 4: Lokalizace, organizace a exprese genu *GARS*. A) část lidského chromozomu 7p14; B) gen *GARS* dlouhý přibližně 40 kb a obsahující 17 exonů; C) Northern blot ukazuje, že 2,7 kb transkript *GARS* je všudypřítomně exprimován, výrazná je pozitivní exprese v mozku a míše. (podle Antonellis *et al.* 2003, upraveno)

V současné době není přesně objasněno, jak mutace v genu *BSCL2* způsobuje distální spinální svalovou atrofií typu 5A. Nejspíše dochází k změně struktury seipinu. Takto poškozený seipin se nahromadí v endoplazmatickém retikulu a dochází k poškození nebo smrti motoneuronů a následné svalové slabosti. (Windpassinger *et al.* 2004)

I přes to, že se tento typ onemocnění většinou poprvé projevuje v druhé dekádě, tak je jeho progres pomalá a na každodenní život nemá příliš velký vliv. Začíná slabostí dolních končetin, popřípadě horních končetin. V průběhu se potom objevuje Babinskiho příznak. (Van De

Warrenburg et al. 2006) Slabost v horních končetinách je asymetrická, více je u většiny pacientů postižena pravá část než levá. V dolních končetinách je závažnost svalové slabosti přibližně stejná u obou stran. V některých případech se může objevit deformace nohy *pes cavus*, *pes planus* nebo kladívkový palec. (Auer-Grumbach et al. 2000)

- **Distální spinální svalová atrofie typu 5B**

Tato atrofie je autozomálně dominantní. Dochází k mutaci genu pro receptor “expresi zvyšující” protein 1 (*REEP1*) na chromozomu 2 (2p11.2). (URL14)

U tohoto typu spinální svalové atrofie dochází k pomalé progresivní svalové slabosti, hlavně v dolních končetinách. (Beetz et al. 2012)

- **Distální hereditární motorneuropatie typu 2D (Distální SMA s převahou na lýtko)**

I tento typ atrofie je autozomálně dominantní. K mutaci dochází v genu pro F-box protein 38 (*FBXO38*), který se nachází na 5 chromozomu (5q32). (URL15)

F-box protein 38 je koaktivátor transkripčního faktoru (Krüppel-like factor 7). Tento faktor reguluje geny, které jsou důležité pro opravu neuritů. Mutace v genu *FBXO38* způsobí transkripční poruchu. To má za následek špatný růst neuritů motoneuronů. (Sumner et al. 2013)

U tohoto typu se u pacientů nejprve projevuje slabost v oblasti lýtek, později dochází k pomalé progresivní slabosti svalů dolních i horních končetin. Zvláště slabost postihuje svaly paže a to triceps a krátký odtahovač palce. Většinou chybí kotníkové šlachové reflexy. Věk nástupu prvních příznaků je různorodý, pohybuje se od začátku puberty až do 50 let. I co se týče, klinické závažnosti onemocnění jsou různorodé varianty, od mírné slabosti ve stáří až po naprostou neschopnost chůze. (Sumner et al. 2013)

- **Distální hereditární motorneuropatie typu 7A (Distální SMA s ochrnutím hlasivek)**

I tento typ je autozomálně dominantní. Dochází k mutaci na genu pro solute nosič rodiny 5 člen 7 (*SLC5A7*) na 2 chromozomu (2q12.3). (URL16)



Cholin je prekurzorem acetylcholinu. Acetylcholin je neurotransmitter centrálního a periferního nervového systému (nervosvalové ploténky, nesynaptické neurony v autonomním nervovém systému). Reguluje tedy řadu autonomních, kognitivních a motorických funkcí.

I u tohoto typu dochází k svalové slabosti. U pacientů je typický chrapot, který je způsobený jednostranným nebo dvoustranným ochrnutím hlasivek. Věkové rozhraní, ve kterém se chrapot projevuje, je však variabilní. Tím jak slabost pokračuje, dochází k ztrátě hlubokých šlachových reflexů, ale citlivost zůstává nezměněná. Progrese svalové slabosti probíhá pomalu a je slučitelná s normálním životem. (McEntagart et al. 2001)

- **Kongenitální spinální svalová atrofie**

Toto autozomálně dominantní onemocnění je způsobeno mutací v genu pro přechodný potenciální kationový kanál receptor rodiny V člen 4 (*TRPV4*) na chromozomu 12 (12q24.11). Tato forma způsobuje svalovou slabost dolních končetin. (URL17)

Gen *TRPV4* ovládá přípravu proteinu, který funguje jako transmembránový kanál pro vápenaté ionty. Je možné, že protein *TRPV4* (přechodný iontový kanál receptor “podrodina” V člen 4) hraje roli při vývoji kostí, chrupavek a tkáně. Mutace v genu *TRPV4* nemá vliv na vodivost kanálu, ale má škodlivý vliv na výměnu, která v kanálu probíhá. Jednotlivé mutace stejného genu mají pravděpodobně rozdílný vliv na funkci kanálu. (Auer-Grumbach et al. 2010)

- **Scapuloperoneální spinální svalová atrofie**

Toto onemocnění je stejně jako kongenitální spinální svalová atrofie autozomálně dominantní onemocnění a je způsobeno mutací pro stejný gen na stejném chromozomu. (URL18)

Tato forma spinální svalové atrofie se nazývá scapuloperoneal podle rozložení svalové slabosti. Tedy svalová slabost v oblasti lopatky (*scapula*) a v oblasti svalů na dolní končetině (*nervus peroneus*).

- **Distální hereditární motor neuropatie typu 1 (HMN1) (Juvenilní distální spinální svalová atrofie)**

Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění způsobené pravděpodobně mutací v genu na 7 chromozomu (7q34-q36). (URL5) Přesná lokalizace mutace ještě není známa.

Distální dědičná motorická neuropatie (distální HMN) nebo níže uvedená spinální forma Charcot-Marie-Toothovy choroby (CMT) jsou výhradně poruchou motoneuronů periferního nervového systému. (Timmerman *et al.* 1996)

Celkový klinický obraz se skládá z progresivní slabosti a degenerace extensorů svalů na nohou a chodidlech. Později, slabost a degenerace zasahuje i horní končetinové svaly. Společným rysem je deformita nohy. (shrnutí: Irobi *et al.* 2004)

- **Distální hereditární motorická neuropatie typu IIA (Adultní distální spinální svalová atrofie)**

Toto autozomálně dominantní onemocnění je způsobené mutací v genu pro protein teplotního šoku rodiny B člen 8 (*HSPB8*) na chromozomu 12 (12q24.23). (URL6)

Protein teplotního šoku rodiny B člen 8 patří do skupiny tak zvaných proteinů teplotního šoku (heat shock), která pomáhá chránit buňky za nepříznivých podmínek (například při infekci, zánětu, vystavení toxinům, zranění).

Mutace v genu *HSPB8* ovlivňuje délku neuritů a integritu motoneuronů. Další důležitou informací je, že tato degenerace neuritů probíhá pravděpodobně nezávisle na apoptóze těla buňky. (Irobi *et al.* 2010)

Neuropatie nebo také někdy nazývaná Charcot-Marie-Toothova (CMT) choroba je porucha periferního nervového systému, vyznačující se slabostí a atrofií svalů dolních končetin, sníženými nebo nepřítomnými hlubokými šlachovými reflexy a často deformitami *pes cavus*. (Timmerman *et al.* 1996)

Vědci studovali účinek mutantních proteinů *HSPB8* v primárních gliových buňkách a ve třech různých typech neuronových buněk: motorické neurony, smyslové neurony a kortikální neurony. (Irobi *et al.* 2010)

### 3.3 Varianty infantilní SMA

- **Spinální svalová atrofie s pontocerebelární hypoplázií**

Toto autozomálně recesivní onemocnění je způsobeno mutací v genu pro serin/treonin protein kinázu 1 (*VRK1*) na 14 chromozomu (14q32.2). (URL19). Vliv tohoto proteinu na nervový systém ještě není plně prozkoumán.

- **Spinální svalová atrofie s progresivní myoklonickou epilepsií**

Tento druh atrofie je autozomálně recesivní onemocnění a je způsobeno mutací v genu pro kyselinu ceramidovou (*ASAH1*) na 8 chromozomu (8p22). (URL20)

Kyselina ceramidová je enzym, který se nachází v lysozomech a odbourává tuky ceramidy. Ceramidy hrají roli v diferenciaci, proliferaci, apoptóze a jsou součástí myelinu (izoluje a chrání nervové buňky). Při mutaci genu pro *ASAH1* může dojít ke snížení aktivity kyseliny ceramidové, a tím pádem může nejspíše dojít k porušení nervových buněk. (Zhou *et al.* 2012)

- **Spinální svalová atrofie s kongenitálními frakturami kostí**

Ve své studii Borochowit *et al.* 1991 uvedli případ dvou bratrů, kteří se narodili příbuznému (bratranec/sestřenice z prvního kolene) beduínsko-muslimskému páru. Prvnímu byl už během těhotenství diagnostikován polyhydramnios (pomocí ultrazvuku) a byla zjištěna nedostatečná pohyblivost plodu v polovině druhého trimestru. Po porodu byla zjištěna hluboká hypotonie a byl proto napojen na umělou ventilaci plic. Dalšími příznaky byla areflexie s těžkou proximální slabostí, kontraktury kolenou a boků, fascikulace jazyku. První spontánní zlomenina se objevila ve věku 15 dnů, jednalo se o pravou stehenní kost a o 10 dní později došlo k zlomenině levé stehenní kosti. Metabolický screening, zahrnující test krve pro aminokyseliny a plyny, vápník, fosfor, alkalické fosfatázy, a metabolity vitaminu D, byly všechny v normálu. Histologie ze svalu ukazovala pokročilou atrofii většiny vláken. Chlapec zemřel ve věku dvou měsíců. U druhého bratra byl průběh obdobný jako u prvního. Druhý syn zemřel ve věku 37 dní. Třetí syn tohoto

páru se narodil zdravý a dožil se dospělosti. Příznaky u tohoto onemocnění se podobají jinému typu SMA a to SMA1. (Borochowitz *et al.* 1991)

Je zaznamenáno ještě několik málo případů tohoto onemocnění, jejichž příznaky se nijak zvlášť neliší od výše zmíněných.

### 3.4 Vzácné

- **Proximální spinální svalová atrofie typ Finkel**

Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění. Je způsobeno mutací v genu pro membránový protein asociovaným s proteinem B/C asociovaný s vezikuly (*VAPB*) na chromozomu 20 (20q13.32). (URL21) Při mutaci v tomto genu dochází k dysfunkci intracelulární membránové výměny. (Nishimura *et al.* 2004)

Touto formou SMA jsou postiženi jak muži, tak ženy různého věku (většinou po dosažení dospělosti). U pacientů se objevují svalové křeče, fascikulace, progresivní svalová slabost v oblasti trupu a končetin, hluboké šlachové reflexy jsou sniženy nebo úplně chybí. (Nishimura *et al.* 2004)

- **Spinální svalová atrofie typ Jokela**

Toto autozomálně dominantní onemocnění je způsobeno mutací v genu pro coiled-coil-helix-coiled-coil-helix obsahující doménu 10 (*CHCHD10*) na chromozomu 22 (22q11.23). (URL22)

Tato forma SMA se projevuje ve čtvrté až v páté dekádě života a jako první příznak se objevují bolestivé křeče. Dalšími příznaky jsou svalová slabost, fascikulace, mírný třes a dochází ke snížení fyzické zdatnosti. (Jokela *et al.* 2011)

- **Spinální svalová atrofie s převahou na spodní končetinu 1**

Tento druh atrofie je autozomálně dominantní. Je způsoben mutací v genu pro cytoplazmatický dynein 1 těžký řetězec 1 (*DYNC1H1*) na chromozomu 14 (14q32.31). (URL23)

Tento protein je součástí skupiny proteinů zvaných dynein. V neuronech dynein transportuje buněčný materiál od spojů mezi neurony do středu buňky (umožňuje tak chemický přenos z jednoho neuronu na druhý). Při mutaci, která způsobuje tento typ SMA, dochází k poškození funkce tohoto komplexu a přenos látek je tím pádem oslaben, což způsobuje svalovou slabost (Harms *et al.* 2012)

- **Spinální svalová atrofie s převahou na spodní končetinu 2**

Toto autozomálně dominantní onemocnění je způsobeno mutací v genu pro protein bicaudal D homolog 2 (*BICD2*) na chromozomu 9 (9q22.31). (URL24)

Tento gen kóduje protein, který interaguje s komplexem dynein-dynaktin a tím usnadňuje výměnu buněčného materiálu, který je důležitý pro vývoj motoneuronů. Mutovaný gen způsobí substituci ve dvou vazebných místech a to může negativně ovlivnit výměnu a narušit tak neurity. (Oates *et al.* 2013)

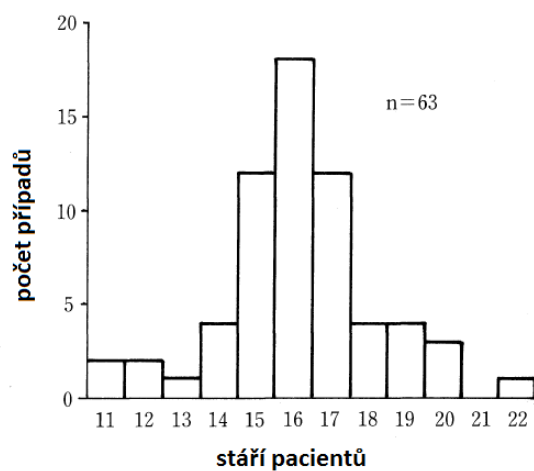
- **Juvenilní segmentová spinální svalová atrofie**

Toto onemocnění je způsobeno mutací genu, který se nachází na chromozomu 18 (18q21.3). (URL25)

Touto formou SMA mohou trpět jak muži, tak i ženy, ale převažuje u mužů. K projevu onemocnění většinou dochází v období dětství. Během prvních dvou až tří let po nástupu prvních příznaků dochází k rychlé progresy. U pacientů se objevuje svalová slabost, motorické funkce jsou většinou jen mírně ovlivněny. (Sobue *et al.* 1978)

- **Monomelic amyotrophy (Juvenilní asymetrická segmentovaná spinální svalová atrofie (JASSMA))**

Juvenilní asymetrická segmentovaná spinální svalová atrofie (JASSMA) neboli také Hirayamova nemoc je velmi vzácné onemocnění, u kterého se vedlejší příznaky mohou značně lišit, a proto je diagnostikování tohoto onemocnění hůře proveditelné. Hirayamova nemoc se zpravidla vyskytuje u mladých mužů, u nichž se první projevy nemoci obvykle objevují před třicátým rokem života (u většiny ještě v období puberty). (Lin *et al.* 2010)



Obr. 6: Distribuce věku pacientů při nástupu prvních příznaků JASSMA. Nejčastěji se první příznaky objevují okolo šestnáctého roku života. (Ze zdrojů lékařské fakulty Chiba University od 1982 do 1992) (Hirayama 2000)

První slabost začala v horní končetině, nejčastěji v pravé. Doba, kdy slabost pokračovala z jedné horní končetiny do druhé, se pohybovala od půl roku až po dvacet let. Polyminimyoelonus (nevyzpytatelné pohyby prstů) se vyskytoval u všech pacientů. (Misra *et al.* 2005)

Pomocí magnetické rezonance krční oblasti, neurofyzilogických nálezů a určitých klinických příznaků se diagnostikuje JASSMA. U osob trpících JASSMA dochází atrofii dolní krční míchy. Ale krční myelopatie nemusí nutně znamenat, že daný pacient trpí Hirayamovou nemocí, proto může být Hirayamova nemoc zaměněna s poruchou periferních nervů. Může být použita buď konzervativní léčba (většinou u pacientů, kteří nevykazují žádné symptomy během progresu) nebo chirurgický zákrok u pacientů, u kterých dochází k progresivnímu zhoršení. (Lin *et al.* 2010)

Tab. 3: Tabulka ukazuje klinický průběh nemoci, rodinnou historii

ND nezjištěno, + pozitivní, - negativní (podle Misra *et al.* 2005, upraveno)

Tabulka: klinický průběh, elektromyografie, magnetická rezonance pacientů s Hirayamovou nemocí								
pacient/věk	věk při projevu nemoci	trvání nemoci	progrese	rodinná historie	slabost	Polyminimyklonismus	hyperreflexie dolní končetina	atrofie míchy
1/18	16½	1½	1½	-	R>L	+	-	ND
2/24	20	4	2	-	R>L	+	-	+
3/22	20	2	1½	-	R>L	+	+	-
4/16	15	1½	1	-	R	+	-	+
5/30	20	10	1	-	R>L	+	+	+
6/25	23½	1½	½	-	R	+	-	ND
7/26	18	8	2	-	R>L	+	-	+
8/22	19½	2	1	-	R>L	+	+	ND
9/19	17	2	2	-	R	+	+	+
10/17	15	2	1½	+	R>L	+	-	+
11/17	16	1	1	-	L>R	+	-	-
12/15	14	1	1	-	L	+	-	-
13/19	18	1	½	-	L	+	-	-
14/20	18	2	1½	-	R	+	-	+
15/18	15	3½	1	+	R	+	-	ND

- **X-vázaná spinální svalová atrofie**

Forma tohoto onemocnění je X-vázaná (Xp11.3-11.2) recesivní a mutace se nachází na genu pro ubikvitinu podobný modifikátor aktivující enzym 1 (*UBE1*). (URL26)

Tento enzym se podílí na degradování určitých proteinů v buňkách. Při mutaci genu *UBE1* dojde ke změně nukleotidů. Dosud jsou známy alespoň tři mutace v genu *UBE1*, z nichž dvě způsobují poruchu funkce daného proteinu, poslední mutace způsobuje snížení aktivity proteinu. (Ramser *et al.* 2008) Dojde tedy k nedostatečné výrobě enzymu a naruší se tak degradace proteinů. Tím jak se proteiny hromadí v buňce, způsobí jejich smrt, zvláště pak u motoneuronů, které řídí pohyb svalů a jsou velmi náchylné k poškození v důsledku nahromadění proteinů. (Zheng *et al.* 2010)

Jedná se o spinální svalovou atrofii, která se projevuje už v dětství. (Dressman *et al.* 2007) Mutace v tomto genu může souviset s více různými chorobami. Patří mezi ně několik očních onemocnění, syndromové a nesyndromové formy X-vázaných mentálních retardací (XLMR), X -vázané nervosvalové choroby, diabetes typu 1 a Gravesova nemoc. (Thiselton *et al.* 2002)

## 4. Variabilita SMA

Spinální svalovou atrofii (SMA) můžeme dělit podle několika kritérií, na základě klinických projevů (do čtyř skupin), nebo dle místa poškození nervové soustavy (poškození motoneuronů v míše nebo poškození periferních nervů), či podle typu dědičnosti (na autozomálně recesivní, autozomálně dominantní a X vázanou).

První možné rozdělení (dle klinických příznaků) je na čtyři skupiny: proximální SMA, distální SMA, varianty infantilní SMA a vzácné SMA. U proximálních SMA se svalová slabost projevuje jak v proximálních tak i distálních částech končetin, kdežto u distálních SMA dochází ke svalové slabosti pouze v distálních oblastech končetin. I přesto se u obou skupin najdou podobné formy SMA. Skoro každá forma se liší geneticky, některé z nich však spojují podobné projevy onemocnění. Takovým příkladem je SMA typu 1 a SMARD1, ač jsou různě geneticky podmíněné, jejich klinický projev je podobný. Přesto nacházíme určité odlišnosti. U obou forem se vyskytují respirační poruchy, ale u SMA1 se dýchací potíže objevují jako pozdní komplikace, kdežto u pacientů se SMARD1 patří dýchací problémy k prvním příznakům. Dalším případem podobnosti více forem SMA je Kennedyho nemoc a nejčastější forma SMA (spojená s geny *SMN*). Odlišností těchto dvou forem je typ dědičnosti. Zatímco forma spojená s mutací genu *SMN* je děděna autozomálně recesivně, v případě Kennedyho nemoci se jedná o X-váznou formu SMA. Navíc Kennedyho nemocí trpí převážně muži, ženy jsou většinou jen asymptomatické přenašečky (heterozygoti) či se u nich onemocnění projevuje jen s mírnými příznaky (recesivní homozygoti). Třetí skupina, varianty infantilní SMA je vyčleněna zvlášť, protože formy v ní zahrnuté mají charakteristické projevy kromě svalové slabosti. Patří sem tři druhy SMA, které se projevují v raném dětství: spinální svalová atrofie s pontocerebelární hypoplázií, spinální svalová atrofie s progresivní myoklonickou epilepsií a spinální svalová atrofie s kongenitálními frakturami kostí. Genetická příčina je známa jen u dvou ze tří uvedených forem SMA. U SMA s progresivní myoklonickou epilepsií dochází k mutaci v genu *ASAH1*, který iniciuje výrobu enzymu obsaženého v lysozomech. Tento enzym štěpí ceramidy, které mají více funkcí v buňce. Jejich přesný vliv na nervovou soustavu není znám. (Zhou et al. 2012) Vliv genu *VRK1*, který způsobuje SMA s pontocerebelární hypoplázií, na nervový systém není plně znám. Do poslední skupiny jsou pak zařazeny velmi vzácné druhy SMA, kde se počty případů většinou udávají v řádu jednotek.

Dalším typem je dělení podle lokalizace poškození nervové soustavy, tedy zda mutace genů vedou k poškození motoneuronů v míše, anebo poškození periferních nervů. Všechny



formy SMA zahrnuty do proximálních SMA, variant infantilních SMA a vzácných SMA jsou způsobené degenerací motoneuronů v míše. Kdežto u forem, které jsou zahrnuty do skupiny distálních SMA, se mísí oba druhy poškození nervové soustavy. Jedna část distálních SMA je způsobena stejně jako předchozí poškozením motoneuronů v míše, ale některé formy SMA jsou způsobeny poruchou periferních nervů. Tyto formy SMA (tzv. hereditární neuropatie) se v motorických projevech velmi podobají ostatním distálním SMA. Jediným výrazným rozdílem jsou senzorické projevy, kdy dochází k porušení senzorických nervů a následnému zhoršení cití. Hereditární neuropatie se od ostatních distálních SMA odlišuje pomocí elektroneurografie (vyšetřovací metoda, která zkoumá rychlost vedení nervových impulsů), která ukáže, zda jsou ovlivněny periferní nervy.

Poslední možné rozřazení je podle typu dědičnosti na autozomálně recesivní, autozomálně dominantní a X-vázané SMA. Všechny tři typy dědičnosti jsou u SMA zastoupeny. Formy SMA s autozomálně recesivní a autozomálně dominantní dědičností jsou zastoupeny přibližně ve stejném počtu. Nebyla prokázána žádná korelace mezi druhem dědičnosti a dobou projevu onemocnění. Celkově existují tři X-vázané SMA, jediná Kennedyho nemoc se projevuje až v dospělosti, ostatní už v dětství. U Kennedyho nemoci je to ještě umocněno působením androgenu. X-vázané formy SMA se nejčastěji vyskytují u mužů. U žen je toto onemocnění málo časté, protože aby se onemocnění projevilo, musel by počet CAG repetice překročit daný limit opakování na obou chromozomech X. Proto mohou mít ženy u Kennedyho nemoci často překročený limit repetice na jednom chromozomu X bez toho, aby se u nich projevil jakýkoliv příznak SMA. Stávají se z nich tak přenašečky, které mohou takovouto mutaci předat další generaci, u které se může Kennedyho nemoc projevit. I u ostatních X-vázaných SMA jsou většinou ženy přenašečky bez příznaků.

#### Zkratky nemocí použité ve schématu:

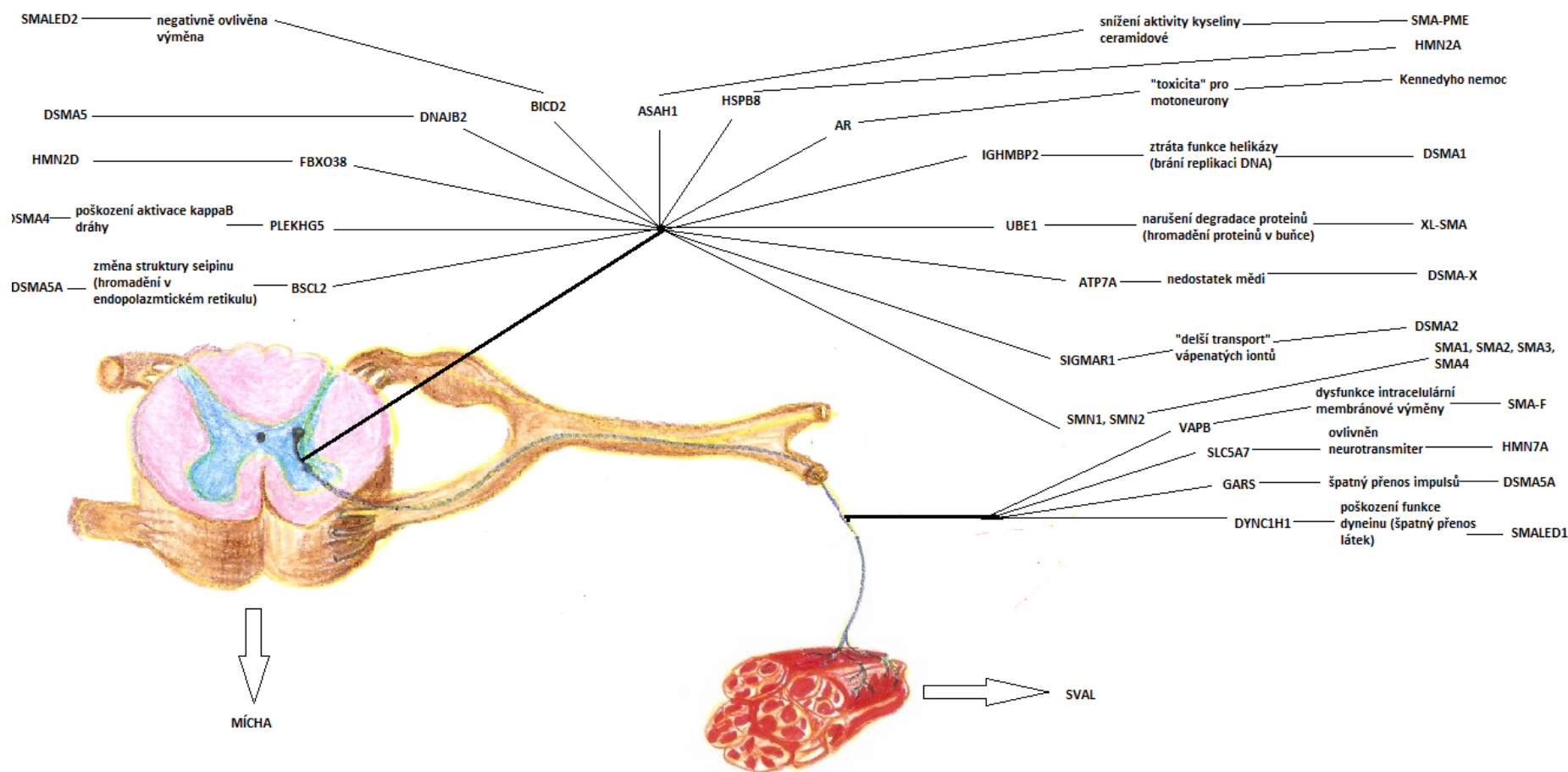
SMALED2 (spinální svalová atrofie s převahou na spodní končetinu 2), DSMA5 (distální svalová atrofie typu 5), HMN2D (hereditární motorneuropatie typu 2D), DSMA4 (distální svalová atrofie typu 4), DSMA5A (distální svalová atrofie typu 5A), SMA-PME (spinální svalová atrofie s progresivní myoklonickou epilepsií), HMN2A (hereditární motorneuropatie typu 2A), DSMA1 (distální spinální svalová atrofie typu1), XL-SMA (X vázaná spinální svalová atrofie), DSMA-X (distální spinální svalová atrofie X vázaná), DSMA2 (distální spinální svalová atrofie typu 2), SMA1

(spinální svalová atrofie typu 1), SMA2 (spinální svalová atrofie typu 2), SMA3 (spinální svalová atrofie typu 3), SMA4 (spinální svalová atrofie typu 4), SMA-F (spinální svalová atrofie typu Finkel), HMN7A (hereditární motorneuropatie typu 7A), SMALED1 (spinální svalová atrofie s převahou na spodní končetinu)

U ostatních forem není prozkoumána genetická podstata nebo není plně znám vliv daného genu na nervosvalovou soustavu.

Zkratky genů/proteinů: viz seznam zkratek na začátku bakalářské práce.

Schéma inspirované obrázkem z: <http://www.78stepshealth.us/human-physiology/spinal-nerves.html>



Obr. 7: Na obrázku je zobrazena mícha a její propojení se svalu. Jedná se o schéma jednotlivých forem spinální svalové atrofie (SMA), u kterých je znám mutovaný gen. Jsou zde uvedeny geny, jejichž mutace způsobuje některou z SMA, a změna v proteinu, kterou způsobují.

## 5. Závěr

Spinální svalová atrofie (SMA) je nejčastější neurodegenerativní onemocnění postihující převážně děti a dospívající, ale může se projevovat i v dospělosti. Dochází nejčastěji k poškození motoneuronu v míše, popřípadě poruše v periferních nervech, jejichž následkem je svalová slabost, která je doprovázena dalšími vedlejšími příznaky.

U většiny pacientů, kteří jsou postihnuti SMA dochází k mutaci genů *SMN*, ale existují i jiné geny, jejichž mutace způsobí SMA. Minoritní formy SMA zahrnují pouze asi 10-15% z celkového počtu SMA v populaci. U většiny forem SMA dochází k nástupu prvních příznaků v dětství nebo do konce druhé dekády života. Jen málo se projevuje až po produktivním věku. I jednotlivé případy jednoho typu SMA se mohou výrazně lišit, jelikož u některých SMA je známo více mutací ve stejném genu, které způsobují degeneraci motoneuronů a následnou svalovou slabost.

Ne všechny z forem SMA jsou dostatečně geneticky prozkoumány. U některých dosud není známo, jaká mutace toto onemocnění způsobuje. Je to z jedné části dané velkým počtem genů, ale také vzácností některých forem, kde počet osob s danou formou SMA je v řádech jednotek. Juvenilní asymetrická segmentovaná spinální svalová atrofie a spinální svalová atrofie s frakturami kostí ještě nebyly geneticky prozkoumány. Juvenilní asymetrická segmentovaná spinální svalová atrofie je vyčleněna jako samostatná forma SMA, protože se objevuje u podobné skupiny lidí (mladí asijských muži). Spinální svalová atrofie s frakturami kostí se uvádí jako samostatné onemocnění, protože se vyznačuje specifickým znakem, dochází u ní k zlomeninám kostí brzy po porodu a pacienti se dožívají velmi nízkého věku.

S rozvojem technologií může dojít k objevení nové formy SMA. Zjištění původu formy SMA je důležitý faktorem pro správnou terapii pacientů a zlepšení životní úrovně osob s tímto onemocněním.

I přes to, že je známa příčina většiny forem SMA, neexistuje dnes žádný způsob k absolutnímu vyléčení jedince s SMA. Terapií používanou u pacientů s SMA dochází jen k zmírnění příznaků a předchází se dalším komplikacím.

## 6. Literatura

- Andrew, S.E., Goldberg, Y.P. and Hayden, M.R., 1997. Rethinking genotype and phenotype correlations in polyglutamine expansion disorders. *Human Molecular Genetics*, 6(12), pp.2005–2010.
- Antonellis, A., Ellsworth, R.E., Sambuughin, N., Puls, I., Abel, A., Lee-Lin, S.-Q., Jordanova, A., Kremensky, I., Christodoulou, K., Middleton, L.T., Sivakumar, K., Ionasescu, V., Funalot, B., Vance, J.M., Goldfarb, L.G., Fischbeck, K.H. and Green, E.D. , 2003. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V. *American journal of human genetics*, 72, pp.1293–1299.
- Atsuta, N., Watanabe, H., Ito, M., Banno, H., Suzuki, K., Katsuno, M., Tanaka, F., Tamakoshi, A. and Sobue, G., 2006. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): A study of 223 Japanese patients. *Brain*, 129(6), pp.1446–1455.
- Auer-Grumbach, M., Olschewski, A., Papić, L., Kremer, H., McEntagart, M.E., Uhrig, S., Fischer, C., Fröhlich, E., Bálint, Z., Tang, B., Strohmaier, H., Lochmüller, H., Schlotter-Weigel, B., Senderek, J., Krebs, A., Dick, K.J., Petty, R., Longman, C., Anderson, N.E., Padberg, G.W., Schelhaas, H.J., van Ravenswaaij-Arts, C.M.A., Pieber, T.R., Crosby, A.H. and Guelly C. , 2010. Alterations in the ankyrin domain of TRPV4 cause congenital distal SMA, scapuloperoneal SMA and HMSN2C. *Nature genetics*, 42(2), pp.160–164.
- Auer-Grumbach, M., Löscher, W.N., Wagner, K., Petek, E., Körner, E., Offenbacher, H. and Hartung, H.-P., 2000. Phenotypic and genotypic heterogeneity in hereditary motor neuronopathy type V: a clinical, electrophysiological and genetic study. *Brain*, 123 (8), pp.1612–1623.
- Beetz, C., Pieber, T.R., Hertel, N., Schabhüttl, M., Fischer, C., Trajanoski, S., Graf, E., Keiner, S., Kurth, I., Wieland, T., Varga, R.-E., Timmerman, V., Reilly, M.M., Strom, T.M. and Auer-Grumbach, M., 2012. Exome sequencing identifies a REEP1 mutation involved in distal hereditary motor neuropathy type v. *American Journal of Human Genetics*, 91(1), pp.139–145.
- Van den Berg-Vos, R.M., van den Berg, L.H., Visser, J., de Visser, M., Franssen, H. and Wokke, J.H.J., 2003. The spectrum of lower motor neuron syndromes. *Journal of Neurology*, 250(11), pp.1279–1292.

- Birnkrant, D.J., 2002. The assessment and management of the respiratory complications of pediatric neuromuscular diseases. *Clinical Pediatrics*, 41(5), pp.301–308.
- Blumen, S.C., Astord, S., Robin, V., Vignaud, L., Toumi, N., Cieslik, A., Achiron, A., Carasso, R.L., Gurevich, M., Braverman, I., Blumen, N., Munich, A., Barkats, M. and Viollet, L., 2012. A rare recessive distal hereditary motor neuropathy with HSP1 chaperone mutation. *Annals of Neurology*, 71(4), pp.509–519.
- Borochowitz, Z., Glick, B. and Blazer, S., 1991. Infantile spinal muscular atrophy (SMA) and multiple congenital bone fractures in sibs: a lethal new syndrome. *Journal of medical genetics*, 28(5), pp.345–348.
- Diers, A., Kaczinski, M., Grohmann, K., Hübner, C. and Stoltenburg-Diding, G., 2005. The ultrastructure of peripheral nerve, motor end-plate and skeletal muscle in patients suffering from spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Acta Neuropathologica*, 110(3), pp.289–297.
- Dressman, D., Ahearn, M.E., Yariz, K.O., Basterrecha, H., Martínez, F., Palan, F., Barmada, M.M., Clark, R.D., Meindl, A., Wirth, B., Hoffman, E.P. and Baumbach-Reardon, L., 2007. X-linked infantile spinal muscular atrophy: Clinical definition and molecular mapping. *Genetics in Medicine*, 9(1), pp.52–60.
- Fischbeck, K.H., 1997. Kennedy disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 20(2), pp.152–158.
- Fischbeck, K.H., 2001. Polyglutamine expansion neurodegenerative disease. *Brain Research Bulletin*, 56(3/4), pp.161–163.
- Giannini, A., Pinto, A.M., Rossetti, G., Prandi, E., Tiziano, D., Brahe, C. and Nardocci, N., 2006. Respiratory failure in infants due to spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Intensive Care Medicine*, 32(11), pp.1851–1855.
- Grohmann, K., Varon, R., Stolz, P., Schuelke, M., Janetzki, C., Bertini, E., Bushby, K., Muntoni, F., Ouvrier, R., van Maldergem, L., Goemans, N.M.L.A., Lochmüller, H., Eichholz, S., Adams, C., Bosch, F., Grattan-Smith, P., Navarro, C., Neitzel, H., Polster, T., Topaloglu, H., Steglich, C., Guenther, U.P., Zerres, K., Rudnik-Schöneborn, S. and Hübner, C., 2003. Infantile Spinal Muscular Atrophy with Respiratory Distress Type 1 (SMARD1). *Annals of Neurology*, 54(6), pp.719–724.
- Guillot, N., Cuisset, J.-M., Cuvellier, J.-C., Hurtevent, J.-F., Joriot, S. and Vallee, L., 2008. Unusual

- clinical features in infantile Spinal Muscular Atrophies. *Brain and Development*, 30(3), pp.169–178.
- Harms, M.B., Ori-McKenney, K.M., Scoto, M., Tuck, E.P., Bells, S., Ma, D., Masi, S., Allred, P., Al-Lozi, M., Relly, M.M., Millers, L.J., Jani-Acsadi, A., Pestronk, A., Shy, M.E., Muntoni, F., Vallee, R.B. and Baloh, R.H., 2012. Mutations in the tail domain of DYNC1H1 cause dominant spinal muscular atrophy. *Neurology*, 78(22), pp.1714–1720.
- Hayashi, T. and Su, T.P., 2007. Sigma-1 Receptor Chaperones at the ER- Mitochondrion Interface Regulate Ca<sup>2+</sup> Signaling and Cell Survival. *Cell*, 131(3), pp.596–610.
- Hirayama, K., 2000. Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity (Hirayama disease). *Internal medicine*, 39(4), pp.283–290.
- Christodoulou, K., Zamba, E., Tsingis, M., Mubaidin, A., Horani, K., Abu-Sheik, S., El-Khateeb, M., Kyriacou, K., Kyriakides, T., Al-Qudak, A.-K. and Middleton, L., 2000. A novel form of distal hereditary motor neuronopathy maps to chromosome 9p21.1-p12. *Annals of Neurology*, 48(6), pp.877–884.
- Iannaccone, S.T., Smith, S. and Simard, L.R., 2004. Spinal muscular atrophy. *Current neurology and neuroscience reports*, 4(1), pp.74–80.
- Irobi, J., Almeida-Souza, L., Asselbergh, B., de Winter, V., Goethals, S., Dierick, I., Krishnan, J., Timmermans, J.-P., Robberecht, W., de Jonghe, P., van den Bosch, L., Janssens, S. and Timmermans, V., 2010. Mutant HSPB8 causes motor neuron-specific neurite degeneration. *Human Molecular Genetics*, 19(16), pp.3254–3265.
- Irobi, J., De Jonghe, P. and Timmerman, V., 2004. Molecular genetics of distal hereditary motor neuropathies. *Human Molecular Genetics*, 13(2), pp.195–202.
- Jokela, M., Penttilä, S., Huovinen, S., Hackman, P., Saukkonen, A.M., Toivanen, J. and Udd, R., 2011. Late-onset lower motor neuronopathy: A new autosomal dominant disorder. *Neurology*, 77(4), pp.334–340.
- Kennerson, M.L., Nicholson, G.A., Kaler, S.G., Kowalski, B., Mercer, J.F.B., Tang, J., Llanos, R.M., Chu, S., Takata, R.I., Speck-Martins, C.E., Baets, J., Almeida-Souza, L., Fischer, D., Timmerman, V., Taylor, P.E., Scherer, S.S., Ferguson, T.A., Bird, T.D., de Jonghe, P., Felly, S.M.E., Shy, M.E. and Garbern, J.Y., 2010. Missense Mutations in the Copper Transporter Gene ATP7A Cause X-Linked Distal Hereditary Motor Neuropathy. *American Journal of Human Genetics*, 86(3), pp.343–352.

- Kodama, H. and Murata, Y., 1999. Molecular genetics and pathophysiology of Menkes disease. *Pediatrics International*, 41(4), pp.430–435.
- Lin, M.-S., Kung, W.-M., Chiu, W.-T., Lyu, R.-K., Chen, C.-J. and Chen, T.-Y., 2010. Hirayama disease. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 12(6), pp.629–634.
- Lisak, R.P. (ed.). *International neurology: a clinical approach*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2009. ISBN 978-1-4051-5738-4.
- Lund, A., Udd, B., Juvonen, V., Andersen, P.M., Cederquist, K., Davis, M., Gellera, C., Kölmel, C., Ronnevi, L.-O., Sperfeld, A.-D., Sörensen, S.-A., Tranebjaerg, L., van Maldergen, L., Watanabe, M., Weber, M., Yeung, L. and Savontaus, M.-L., 2001. Multiple founder effects in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA, Kennedy disease) around the world. *European journal of human genetics*, 9(6), pp.431–436.
- Lutsenko, S., Gupta, A., Burkhead, J.L. and Zuzel, V., 2008. Cellular multitasking: The dual role of human Cu-ATPases in cofactor delivery and intracellular copper balance. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 476(1), pp.22–32.
- Maystadt, I., Zarhrate, M., Landrieu, P., Boespflug-Tanguy, O., Sukno, S., Collignon, P., Melki, J., Verellen-Dumoulin, C., Munnich, A. and Viollet, L., 2004. Allelic heterogeneity of SMARD1 at the IGHMBP2 locus. *Human mutation*, 23(5), pp.525–526.
- Maystadt, I., Rezsöházy, R., Barkats, M., Duque, S., Vannuffel, P., Remade, S., Lambert, B., Najimi, M., Sokal, E., Munnich, A., Viollet, L. and Verellen-Dumoulin, C., 2007. The nuclear factor kappaB-activator gene PLEKHG5 is mutated in a form of autosomal recessive lower motor neuron disease with childhood onset. *American Journal of Human Genetics*, 81(1), pp.67–76.
- Mazzei, R., Gambardella, A., Conforti, F.L., Magariello, A., Patitucci, A., Gabriele, A.L., T. Sprovieri, T., Labate, A., Valentino, P., Bono, F., Bonavita, S., Zappia, M., Muglia, M. and Quattrone, A., 2004. Case report Gene conversion events in adult-onset spinal muscular atrophy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 109(2), pp.151–154.
- McEntagart, M., Norton, N., Williams, H., Teare, M.D., Dunstan, M., Baker, P., Houlden, H., Reilly, M., Wood, N., Harper, P.S., Futreal, P.A., Williams, N. and Rahman, N., 2001. Localization of the gene for distal Hereditary Motor Neuronopathy-VII to chromosome 2.q14. *American Journal of Human Genetics*, 68, pp.1270–1276.
- Merry, D.E., 2005. Animal models of Kennedy disease. *The journal of the American Society for*



*Experimental NeuroTherapeutics*, 2(3), pp.471–479.

- Misra, U.K., Kalita, J., Misra, V.N., Kesari, A. and Mittal, B., 2005. A clinical, magnetic resonance imaging, and survival motor neuron gene deletion study of Hirayama disease. *Archives of Neurology*. 62(1), pp.120–123.
- Nishimura, A.L., Minte-Neto, M., Silva, H.C.A., Richieri-Costa, A., Middleton, S., Cascio, D., Kok, F., Oliviera, J.R.M., Gillingwater, T., Webb, J., Skehel, P. and Zatz, M., 2004. A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of human genetics*, 75(5), pp.822–831.
- Oates, E.C., Rossor, A.M., Hafezparast, M., Gonzalez, M., Speziani, F., Macarthur, D.G., Lek, M., Cottenie, E., Scoto, M., Foley, R.A., Hurles, M., Houlden, H., Greensmith, L., Auer-Grumbach, M., Pieber, T.R., Strom, T.M., Schule, R., Herrmann, D.N., Sowden, J.E., Acsadi, G., Menezes, M.P., Clarke, N.F., Züchner, S., Muntoni, F., North, K.N. and Reilly, M.M. , 2013. Mutations in BICD2 cause dominant congenital spinal muscular atrophy and hereditary spastic paraplegia. *American Journal of Human Genetics*, 92(6), pp.965–973.
- Parodi, S. and Pennuto, M., 2011. Neurotoxic effects of androgens in spinal and bulbar muscular atrophy. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(4), pp.416–425.
- Pieper, C.C., Teismann, I.K., Konrad, C., Heindel, W.L. and Schiffbuer, H., 2013. Changes of Pituitary Gland Volume in Kennedy Disease. *American Journal of Neuroradiology*, 34(12) pp. 2294–2297.
- Pitt, M., Houlden, H., Jacobs, J., Mok, Q., Harding, B., Reilly, M. and Surtees, R., 2003. Severe infantile neuropathy with diaphragmatic weakness and its relationship to SMARD1. *Brain*, 126(12), pp.2682–2692.
- De Planell-Saguer, M., Schroeder, D.G., Rodicio, M.C., Cox, G.A. and Mourelatos, Z., 2009. Biochemical and genetic evidence for a role of IGHMBP2 in the translational machinery. *Human Molecular Genetics*, 18(12), pp.2115–2126.
- Ramser, J., Ahearn, M.E., Lenski, C., Yariz, K.O., Hellebrand, H., von Rhein, M., Clark, R.D, Schmutzler, R.K., Lichtner, P., Hoffman, E.P., Meindl, A. and Baumbach-Reardon, L. , 2008. Rare Missense and Synonymous Variants in UBE1 Are Associated with X-Linked Infantile Spinal Muscular Atrophy. *American Journal of Human Genetics*, 82(1), pp.188–193.
- Rudnik-Schöneborn, S., Stolz, P., Varon, R., Grohmann, K., Schächtele, M., Ketelsen, U.-P., Stavrou, D., Kurz, H., Hübner, C. and Zerres, K., 2004. Long-term observations of patients

- with infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Neuropediatrics*, 35(3), pp.174–182.
- Schmidt, B.J., Greenberg, C.R., Allingham-Hawkins, D.J. and Spriggs, E.L. , 2002. Expression of X-linked bulbospinal muscular atrophy (Kennedy disease) in two homozygous women. *Neurology*, 59, pp.770–772.
- Schmutz, J., Martin, J., Terry, A., Couronne, O., Grimwood, J., Lowry, S., Gordon, L.A., Scott, D., Xie G., Huang, W., Hellsten, U., Tran-Gyamfi, M., She, X., Prabhakar, S., Aerts, A., Altherr, M., Bajorek, E., Black, S., Branscomb, E., Caoile, C., Challacombe, J.F., Chan, Y.M., Denys, M., Detter, J.C., Escobar, J., Flowers, D., Fotopulos, D., Glavina, T., Gomez, M., Gonzales, E., Goodstein D., Grigoriev, I., Groza, M., Hammon, N., Hawkins, T., Haydu, L., Israni, S., Jett, J., Kadner, K., Kimball, H., Kobayashi, A., Lopez, F., Lou, Y., Martinez, D., Medina, C., Morgan, J., Nandkeshwar, R., Noonan, J.P., Pitluck, S., Pollard, M., Predki, P., Priest, J., Ramirez, L., Retterer, J., Rodriguez, A., Rogers, S., Salamov, A., Salazar, A., Thayer, N., Tice, H., Tsai, M., Ustaszewska, A., Vo, N., Wheeler, J., Wu, K., Yang, J., Dickson, M., Cheng, J., Eichler, E.E., Olsen, A., Pennacchio, L.A., Rokhsar, D.S., Richardson, P., Lucas, S.M., Myers, R.M. and Rubin, E.M., 2004. The DNA sequence and comparative analysis of human chromosome 5. *Nature*, 431, pp.268–274.
- Sobue, I., Saito, N., Iida, M. and Ando, K., 1978. Juvenile Type of Distal and Segmental Muscular Atrophy of Upper Extremities. *Annals of Neurology*, 3(5), pp.429–432.
- Sperfeld, A.D., Bretschneider, V., Flaith, L., Unrath, A., Hanemann, O.C., Ludolph, A.C. and Kassubek, J., 2005. MR-pathologic comparison of the upper spinal cord in different motor neuron diseases. *European Neurology*, 53(2), pp.74–77.
- Sumner, C.J., d'Ydewalle, C., Wooley, J., Fawcett, K.A., Hernandez, D., Gardiner, A.R., Kalmar, B., Baloh, R.H., Gonzalez, M., Züchner, S., Stanescu, H.C., Kleta, R., Mankodi, A., Cornblath, D.R., Boylan, K.B., Reilly, M.M., Greensmith, L., Singleton, A.B., Harms, M.B., Rossor, A.M. and Houlden, H., 2013. A dominant mutation in FBXO38 causes distal spinal muscular atrophy with calf predominance. *American Journal of Human Genetics*, 93(5), pp.976–983.
- Takata, R.I., Speck Martins, C.E., Passosbueno, M.R., Abe, K.T., Nishimura, A.L., Dorvalina Da Silva, M., Monteiro Jr, A., Lima, M.I., Kok, F. and Zatz, M., 2004. A new locus for recessive distal spinal muscular atrophy at Xq13.1-q21. *Journal of Medical Genetics*, 41(3), pp.224–229.
- Thiselton, D.L., McDowall, J., Brandau, O., Ramser, J., d'Esposito, F., Bhattacharya, S.S., Ross,

- M.T., Hardcastle, A.J. and Meindl, A., 2002. An integrated, functionally annotated gene map of the DXS8026-ELK1 interval on human Xp11.3-Xp11.23: potential hotspot for neurogenetic disorders. *Genomics*, 79(4), pp.560–572.
- Timmerman, V., De Jonghe, P., Simokovic, S., Löfgren, A., Beuten, J., Nelis, E., Ceuterick, C., Martin, J.-J. and Van Broeckhoven, C., 1996. Distal hereditary motor neuropathy type II (distal HMN II): Mapping of a locus to chromosome 12q24. *Human Molecular Genetics*, 5(7), pp.1065–1069.
- Van De Warrenburg, B.P.C., Scheffer, H., Van Eijk, J.J.J., Versteeg, M.H.A., Kremer, H., Zwarts, M.J., Schelhaas, J.H. and van Engelen, B.G.M., 2006. BSCL2 mutations in two Dutch families with overlapping Silver syndrome-distal hereditary motor neuropathy. *Neuromuscular Disorders*, 16(2), pp.122–125.
- Windpassinger, C., Auer-Grumbach, M., Irobi, J., Patel, H., Petek, E., Hörl, G., Malli, R., Reed, J.A., Dierick, I., Verpoorten, N., Warner, T.T., Proukakis, C., Van den Bergh, P., Verellen, C., Van Maldergem, L., Merlini, L., De Jonghe, P., Timmerman, V., Crosby, A.H. and Wagner, K., 2004. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nature genetics*, 36(3), pp.271–276.
- Zheng, M., Liu, J., Yang, Z., Gu, X., Li, F., Lou, T., Ji, C. and Mao, Y., 2010. Expression, purification and characterization of human ubiquitin-activating enzyme, UBE1. *Molecular Biology Reports*, 37(3), pp.1413–1419.
- Zhou, J., Tawk, M., Tiziano, F.D., Veillet, J., Bayes, M., Nolent, F., Garcia, V., Servidei, S., Bertini, E., Castro-Giner, F., Renda, Y., Carpentier, S., Andrieu-Abadie, N., Gut, I., Levade, T., Topaloglu, H. and Melki, J., 2012. Spinal muscular atrophy associated with progressive myoclonic epilepsy is caused by mutations in ASAH1. *American Journal of Human Genetics*, 91(1), pp.5–14.

#### **Webové zdroje:**

URL1: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1986 – 06 – 04. 2015 – 01 – 20. 2016 – 02 -10. Dostupné z: <https://omim.org/entry/253300>

- URL2: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1986 – 06 – 04. 2011 – 07 – 26. 2016 – 02 – 10. Dostupné z: <https://omim.org/entry/253550>
- URL3: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1986 – 06 – 04. 2013 – 02 – 11. 2016 – 02 – 10. Dostupné z: <https://omim.org/entry/253400>
- URL4: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1986 – 06 – 04. 2007 – 08 – 21. 2016 – 02 – 10. Dostupné z: <https://omim.org/entry/271150>
- URL5: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1986 – 06 – 02. 2016 – 01 – 11. 2016 – 02 – 12. Dostupné z: <https://omim.org/entry/182960>
- URL6: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1986 – 12 – 15. 2013 – 12 – 20. 2016 – 02 – 11. Dostupné z: <https://omim.org/entry/158590>
- URL7: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1986 – 06 – 04. 2010 – 09 – 23. 2016 – 02 – 08. Dostupné z: <https://omim.org/entry/313200>
- URL8: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 2004 – 03 – 31. 2015 – 09 – 01. 2016 – 02 – 08. Dostupné z: <https://omim.org/entry/300489>
- URL9: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 2001 – 12 – 03. 2015 – 08 – 10. 2016 – 02 – 14. Dostupné z: <https://omim.org/entry/605726>
- URL10: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 2002 – 01 – 07. 2010 – 02 – 23. 2016 – 02 – 14. Dostupné z: <https://omim.org/entry/607088>
- URL11: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 2007 – 05 – 31. 2012 – 03 – 27. 2016 – 02 – 14. Dostupné z: <https://omim.org/entry/611067>

- URL12: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 2012 – 10 – 17. 2015 – 02 – 24. 2016 – 02 – 14. Dostupné z: <https://omim.org/entry/614881>
- URL13: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1995 – 09 – 23. 2014 – 01 – 02. 2016 – 02 – 14. Dostupné z: <https://omim.org/entry/600794>
- URL14: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 2012 – 07 – 31. 2015 – 01 – 21. 2016 – 02 – 14. Dostupné z: <https://omim.org/entry/614751>
- URL15: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 2013 – 12 – 19. 2013 – 12 – 20. 2016 – 02 – 14. Dostupné z: <https://omim.org/entry/615575>
- URL16: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1989 – 02 – 23. 2016 – 03 – 29. 2016 – 03 -30. Dostupné z: <https://omim.org/entry/158580>
- URL17: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1994 – 11 – 02. 2015 – 09 – 16. 2016 – 02 – 14. Dostupné z: <https://omim.org/entry/600175>
- URL18: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1992 – 10 – 20. 2014 – 02 – 25. 2016 – 02 – 18. Dostupné z: <https://omim.org/entry/181405>
- URL19: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 2003 – 03 – 04. 2015 – 06 – 23. 2016 – 02 – 14. Dostupné z: <https://omim.org/entry/607596>
- URL20: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1986 – 06 – 02. 2015 – 02 – 05. 2016 – 02 – 15. Dostupné z: <https://omim.org/entry/159950>
- URL21: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1986 – 06 – 02. 2015 – 03 – 20. 2016 – 02 – 16. Dostupné z: <https://omim.org/entry/182980>

- URL22: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 2013 – 01 – 30. 2015 – 01 – 29. 2016 – 02 – 16. Dostupné z: <https://omim.org/entry/615048>
- URL23: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1986 – 06 – 02. 2016 – 03 – 25. 2016 – 03 – 30. Dostupné z: <https://omim.org/entry/158600>
- URL24: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 2013 – 06 – 26. 2013 – 07 – 09. 2016 – 02 – 16. Dostupné z: <https://omim.org/entry/615290>
- URL25: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1988 – 10 – 05. 2009 – 10 – 29. 2016 – 02 – 18. Dostupné z: <https://omim.org/entry/183020>
- URL26: Online Mendelian Inheritance in Man (An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders) [online]. 1986 – 06 – 04. 2013 – 06 – 19. 2016 – 02 – 18. Dostupné z: <https://omim.org/entry/301830>